

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دوره ۳۴ شماره ۴ مهر و آبان ۱۳۹۱ صفحات ۸۵-۸۰

اثر ضد التهابی عصاره هیدروالکلی برگ گیاه حرا (*Avicennia marina*) در موش های صحرایی نر

مهدی زمانی گندمانی: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: zamani.kallar@gmail.com

اللهه فروزنده ملاعلی: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

زینب زمانی گندمانی: گروه پرستاری، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، بروجن، ایران

حسین مدنی: گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

سید جمال مشتاقیان: گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

دریافت: ۹۰/۱۲/۴ پذیرش: ۹۱/۳/۱۷

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری های مفاصل از جمله آرتریت روماتوئید از مشکلات ناتوان کننده شایع جوامع کنونی و علم پزشکی است. با توجه به ترکیبات بیولوژیکی فعال موجود در گیاه حرا و استفاده هایی که از این گیاه در طب سنتی به عمل می آید به نظر می رسد که این گیاه دارای قابلیت ضد التهابی قابل ملاحظه ای باشد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر ضد التهابی عصاره برگ گیاه حرا بر روی درمان موش های صحرایی آرتریتی نژاد ویستار بود.

مواد و روش ها: عصاره گیاهی در دو دوز (۲۰۰ و ۴۰۰) و ایوپروفن بعنوان کنترل مثبت (۵۳ mg/kg) روزانه به صورت گاواژ به مدت ۲۱ روز در گروه های مختلف موش صحرایی تجویز شد. آرتریت با تزریق ۰/۰۱ سی سی ادجونت فروند کامل بصورت زیر پوستی به کف پای راست موش های صحرایی القا شد. پارامترهای ESR در روز آخر و قطر مفصل مچ پا و اندیس آرتریت در طول دوره ی آزمایش سنجش شد. داده ها با نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ آنالیز شدند.

یافته ها: بر اساس نتایج بدست آمده معلوم شد نرخ رسوب اریتروسیت ها در گروه آرتریتی نسبت به گروه نرمال افزایش معنی دار ($P < 0/05$) داشته است اما در گروه های تحت درمان با ایوپروفن و عصاره افزایش معنی داری مشاهده نشد. قطر مفصل پای موش های صحرایی در روز ۴ در کلیه گروه ها نسبت به گروه نرمال افزایش معنی داری ($P < 0/05$) داشت و از روز ۸ تا ۲۱ به دلیل تاثیر دارو و عصاره تورم کاهش یافت. اندیس آرتریت در گروه آرتریتی در روز های ۸، ۱۵ و ۲۱ نسبت به گروه نرمال افزایش چشمگیری داشت در حالی که در گروه های ۳، ۴ و ۵ اندیس آرتریت کاهش یافت.

نتیجه گیری: بنظر می رسد که برگ گیاه حرا حاوی ترکیباتی است که دارای خواص ضد التهابی قابل ملاحظه ای می باشند که موجب بهبود آرتریت در موش های صحرایی گردید.

کلید واژه ها: گیاه حرا، آرتریت روماتوئید، التهاب، موش های صحرایی نر

مقدمه

روماتوئید یک بیماری اتوایمیون است که علت دقیق آن هنوز به درستی مشخص نشده است. عمده ترین شاخص این بیماری، التهاب مزمن سینوویال مفاصل می باشد. التهاب مفاصل در آرتریت روماتوئید باعث بروز علائمی مانند قرمزی، تورم، درد و

بیماری های مفاصل بویژه آرتریت روماتوئید از مشکلات شایع و ناتوان کننده جوامع بشری است که حدود ۱-۰/۵ درصد از جمعیت جهان به آن مبتلا هستند و سالانه هزینه هنگفتی برای رفع یا کاهش التهاب و درد ناشی از آن صرف می گردد. آرتریت

روش تهیه عصاره هیدروالکلی حرا

برگ های گیاه *Avicennia marina* شسته، کاملاً در سایه خشک شده و به صورت پودر در آورده شد. سپس پودر آن (۱۰۰ گرم) را در ۴۰۰ سی سی الکل اتانول ۹۶ درصد شناور نموده و پس از آن که به مدت ۲۴ ساعت بر روی شیکر قرار گرفت، محلول رویی با کاغذ صافی جدا شد و مجدداً بر روی تفاله های گیاه ۲۵۰ سی سی اتانول ۷۵ درصد ریخته شد و پس از طی ۲۴ ساعت اختلاط بر روی شیکر، محلول رویی جدا و دو محلول با هم مخلوط شدند.

محلول حاصل به وسیله دستگاه روتاری وپر در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد تغلیظ شد تا الکل آن کاملاً بازیافت شود و عصاره هیدروالکلی به دست آید. عصاره هیدروالکلی به پتری دیش انتقال یافت و سپس در داخل آون و در دمای ۵۰ درجه سانتیگراد خشک شد و پس از تراشیده شدن، در ظروف شیشه ای سر سمباده ای در دمای ۴ درجه سانتیگراد در فریزر جهت آنالیز نگهداری شد.

حیوانات آزمایشگاهی

موش های صحرایی از نژاد Wistar با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۸۰ گرم و سن حدود ۵ هفته از لانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه گردید.

قبل از شروع آزمایش موش ها به مدت یک هفته در شرایط آزمایشگاهی استاندارد با دسترسی آزاد به آب و غذا و دمای ۲۵-۲۲ درجه سانتی گراد در ظروف پلاستیک با درب توری جهت انطباق با شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند (۶).

روش ایجاد آرتریت در موش های صحرایی

برای ایجاد آرتریت تجربی در موش صحرایی ها، از ادجوانت فروند کامل (CFA, Complete Freund's Adjuvant) (با غلظت ۵ mg/cc تهیه شده در بخش توپرکولین موسسه رازی کرج) استفاده شد و سپس با یک بار تزریق زیر پوستی ۰/۰۱ سی سی به کف پا راست موش های صحرایی، آرتریت القا شد (۷ و ۸). انتخاب این دوز ماده با توجه به مطالعات انجام گرفته در این زمینه و آزمایشهای مقدماتی صورت گرفت.

گروه بندی و روش تیمار

در این آزمایش ۳۰ موش صحرایی مورد استفاده قرار گرفت که به صورت کاملاً تصادفی به ۵ گروه ۶ تایی تقسیم شدند: گروه اول (نرمال): آرتریت روماتوئید در آن ها ایجاد نشد و در طی روزهای آزمایش فقط آب و غذا دریافت کردند. گروه دوم (آرتریت): آرتریت روماتوئید در آن ها ایجاد شد و در طی روزهای آزمایش فقط آب و غذا دریافت کردند.

محدودیت حرکت (که با عنوان اندیس آرتریت مطرح هستند) می شود. درمان قطعی برای آرتریت روماتوئید هنوز به درستی تعیین نشده است و درمان ها بیشتر برای کاهش تورم و التهاب انجام می شود (۱).

داروهای ضد التهابی موجود، دارای عوارض جانبی زیادی هستند که بعضاً منجر به قطع دارو می شود. بنابراین دستیابی به داروهای جدیدتر با عوارض جانبی کمتر از اهداف پژوهشگران است. با توجه به ماهیت طبیعی گیاهان که با بدن انسان سازگارتر هستند و به علت دارا بودن تعادل بیولوژیک دارای عوارض جانبی کمتری می باشند و امتیاز قابل ملاحظه ای نسبت به داروهای شیمیایی دارند (۱).

گیاه مانگرو یک گیاه پایا، دارای برگ های سبز چند ساله و نوعی ریشه های هوایی فراوان به نام پنوماتوفور می باشد که از ساقه های گیاه منشا می گیرد و به طور عمودی از لجن بسته خارج می شود. این گیاه شور پسند و مقاوم به نمک دریا بوده و در قالب جنگل های جزر و مدی دریایی به صورت پراکنده در بعضی نقاط دنیا شکل گرفته است (۲).

گیاه حرا به عنوان یکی از غالب ترین گونه های گیاهی اکوسیستم مانگرو دارای توانایی های بالقوه ای می باشد. این گیاه به صورت بوته ای یا درختچه ای با ارتفاع های متغیر بین ۱ تا ۱۰ متر یافت می شود. پوست این گیاه به رنگ سفید یا خاکستری یا سبز مایل به زرد می باشد. برگ ها معمولاً به شکل بیضی یا نوک تیز بوده، در قسمت رویی حالت چرمی و به رنگ سبز روشن و در قسمت های زیرین به رنگ سفید مایل به خاکستری و پرز دار هستند. گل ها نیز حالت لوله ای داشته و دارای گلبرگ های چهارتایی به رنگ سفید یا زرد مایل به نارنجی می باشند (۳ و ۴). این گیاه دارای انواع ترکیبات فعال نظیر فیتوالکسین ها، استروئیدها، اسیدهای کربوکسیلیک، تانین ها، فلاونوئیدها، ایریدوئیدها و تری ترپن ها می باشد و با توجه به استفاده هایی که از این گیاه در طب سنتی جهت درمان دردهای روماتیسمی و مفاصل صورت می گرفته است، به نظر می رسد دارای خواص ضد التهابی قابل ملاحظه ای باشد (۵).

با توجه به روند رو به رشد استفاده از گیاهان دارویی، وجود ترکیبات بیولوژیکی فعال موجود در گیاه حرا، وجود اکوسیستم بسیار غنی مانگرو و نحوه رویش منحصر به فرد این گیاه در استان بوشهر بر آن شدیم تا اثرات ضد التهابی عصاره حاصل از برگ این گیاه را در درمان آرتریت روماتوئید ایجاد شده توسط ادجوانت فروند کامل مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش ها

جمع آوری گیاه

گیاه حرا در اردیبهشت ماه سال ۸۹ از جنگلهای حرا استان بوشهر تهیه گردید و جنس و گونه آن مورد تایید کارشناسان گیاه شناسی دانشگاه اصفهان قرار گرفت.

نرمال افزایش معنی داری داشته است ولی در گروه های تحت درمان با عصاره گیاهی و داروی ایبوپروفن نسبت به گروه نرمال افزایش معنی داری نداشته است. طبق جدول شماره ۲ تغییرات قطر مفصل پا در روز ۴ در کلیه گروه ها نسبت به گروهی که آرتريت در آن ها ایجاد نشده است افزایش معنی داری داشته است. از روز ۸ به بعد داروی ایبوپروفن و عصاره مانگرو اثر ضدالتهابی خود را گذاشته و باعث پایین آمدن سطح تورم در ناحیه مفصل پا شده است.

با توجه به نمودار شماره ۱ اندیس آرتريت در گروه ۲ (آرتريت) در روزهای ۸، ۱۵ و ۲۱ نسبت به گروه ۱ (نرمال) افزایش چشمگیری داشته است. اندیس آرتريت در گروه های ۳، ۴ و ۵ هم در روز ۴ افزایش زیادی داشته اما در روزهای ۸، ۱۵ و ۲۱ دارای کاهش قابل ملاحظه ای است که این کاهش در گروه های ۳ و ۴ بیشتر است.

۲ عدد از موش های صحرایی در گروه دریافت کننده عصاره با دوز 400 mg/kg وزن بدن، بین روزهای ۲۱-۱۹ از ناحیه دست فلج شدند که نشان دهنده اثر سمی این دوز در دوره تیمار طولانی است.

جدول ۱: اندیس آريت بر اساس مشاهدات ظاهری برای هر حیوان

درجه	وضعیت مفاصل
بدون تغییر (نرمال)	۰
قرمزی بدون تورم	۱
قرمزی و تورم کم	۲
قرمزی و تورم شدید	۳
قرمزی، تورم شدید و سفتی حرکت	۴

گروه سوم (آرتريت با ایبوپروفن): آرتريت روماتوئید در آن ها ایجاد شد و داروی ایبوپروفن را به عنوان داروی ضد التهاب روزانه با غلظت 53 mg/kg وزن بدن طی دوره آزمایش به صورت گاوژ دریافت کردند.

گروه چهارم (آرتريت با دوز کم عصاره): آرتريت روماتوئید در آن ها ایجاد شد و عصاره با دوز 200 mg/kg وزن بدن به صورت گاوژ و روزانه طی دوره آزمایش دریافت کردند. گروه پنجم (آرتريت با دوز زیاد عصاره): آرتريت روماتوئید در آن ها ایجاد شد و عصاره با دوز 400 mg/kg وزن بدن به صورت گاوژ و روزانه طی دوره آزمایش دریافت کردند.

سنجش قطر مفصل، اندیس آرتريت و نرخ رسوب اريتروسیت ها

از ابتدای دوره آزمایش قطر مفصل پا راست عقبی توسط کولیس اندازه گیری شد و مشاهدات ظاهری مانند قرمزی، تورم مفصل و میزان حرکت (اندیس آرتريت) برای پاهای حیوان بررسی و یادداشت شد و مطابق جدول ۱ به هر کدام از پاها عددی اختصاص گرفت که حداکثر آن ۴ می باشد (۹). در روز ۲۱ نیز از قلب حیوان خونگیری شد و میزان ESR (نرخ رسوب اريتروسیت ها) تعیین گردید.

تجزیه و تحلیل داده ها

برای بررسی اختلاف میانگین گروه ها از برنامه آماری SPSS نسخه ۱۹، آزمون واریانس یکطرفه و پس آزمون توکی استفاده شد. اختلاف نمونه ها نسبت به هم ($P < 0.05$) به عنوان اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

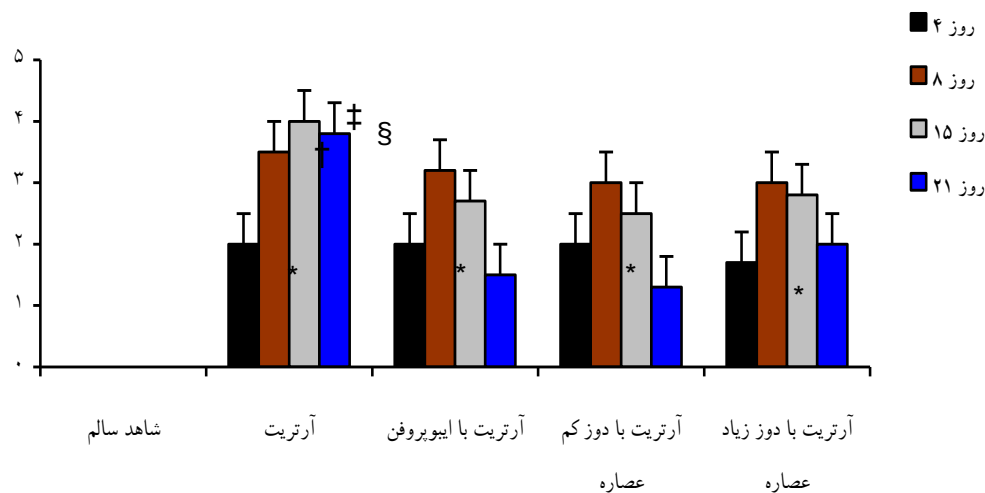
نتایج

همان طور که جدول شماره ۲ نشان می دهد فاکتور سرعت رسوب گلبول های قرمز خون در گروه آرتیتی نسبت به گروه

جدول ۲: میزان ESR در روز ۲۱ و تغییرات قطر مفصل مچ پا در روزهای ۴، ۸، ۱۵ و ۲۱ در گروه های مختلف آزمایشی (تمامی ارقام بر اساس انحراف معیار استاندارد تخمیناگین بیان شده است).

گروه	میزان ESR	قطر مفصل مچ پا در روز ۴	قطر مفصل مچ پا در روز ۸	قطر مفصل مچ پا در روز ۱۵	قطر مفصل مچ پا در روز ۲۱
۱	0.94 ± 3.55	0.34 ± 7.12	0.25 ± 7.32	0.27 ± 7.53	0.11 ± 7.6
۲	0.77 ± 12.55	0.67 ± 9.65	0.51 ± 10.9	0.32 ± 11.4	0.43 ± 11.5
۳	0.64 ± 7	0.35 ± 8.97	0.32 ± 7.96	0.28 ± 8.3	0.22 ± 8.1
۴	1.05 ± 7.13	0.73 ± 9.34	0.66 ± 8.2	0.94 ± 8.5	1 ± 7.9
۵	0.68 ± 8.46	0.56 ± 8.55	0.81 ± 9.6	0.43 ± 9.56	0.35 ± 9.2

§ اختلاف معنی دار نسبت به گروه های ۱، ۳، ۴ و ۵
 ‡ اختلاف معنی دار نسبت به گروه های ۲ و ۵
 ¶ اختلاف معنی دار نسبت به گروه های ۱، ۳، ۴ و ۵
 †† اختلاف معنی دار نسبت به گروه های ۱، ۳، ۴ و ۵



نمودار ۱: میزان اندیس آرتریس در روزهای ۴، ۸، ۱۵ و ۲۱ در گروه های مختلف آزمایشی.

* ($P < 0.05$) اختلاف معنی دار نسبت به گروه ۱ (شاهد سالم)
 † ($P < 0.05$) اختلاف معنی دار نسبت به گروه های ۴، ۳ و ۵
 ‡ ($P < 0.05$) اختلاف معنی دار نسبت به گروه های ۴، ۳ و ۵
 § ($P < 0.05$) اختلاف معنی دار نسبت به گروه های ۴، ۳ و ۵

بحث

در پژوهش های مختلف حیوانات متفاوتی نظیر خرگوش و موش صحرایی به منظور ایجاد مدل آرتریس روماتوئید مورد استفاده قرار گرفته است (۱۰ و ۱۱). این نوع آرتریس در نژادهای خاص از موش های صحرایی نظیر Sprague-Dawley و Wistar ایجاد می شود (۱۲ و ۱۳ و ۱۴).

در مطالعه حاضر به این دلیل موش صحرایی به عنوان یک مدل حیوانی انتخاب شد که تورم را در مفاصل از طریق فرسایش غضروف و تخریب استخوان ها توسعه می دهد که مدلی بسیار مشابه به آرتریس روماتوئید انسانی است (۱۵). در رابطه با فعالیت های فارماکولوژیک و مواد موثره گیاه *Avicennia marina* منابع بسیار کمی در دسترس است ولی با توجه به نتایج فوق پیش بینی می شود که ترکیبات این گیاه با جلوگیری از آزادسازی سیتوکین های التهابی در مفاصل فرایند التهاب را کنترل می کنند. از این گیاه برای درمان التهاب در طب سنتی مناطق جنوبی ایران استفاده می-شود.

در معالجه های بیماری جدام در صورتی که در مراحل اولیه بیماری مصرف شود تاثیر دارد. همچنین به عنوان غابض نیز مورد استفاده قرار می گیرد. مطالعات نشان داد که اندام های مختلف این درخت در درمان سوختگی ها تاثیر مثبت دارند. در طب سنتی جهت تسکین درد های مفاصل از برگ این گیاه استفاده می کردند (۱۶).

ESR یک آزمایش غیراختصاصی برای تشخیص روندهای التهابی بیماری هایی چون آرتریس روماتوئید و تب روماتیسمی

است. چون در این بیماری ها جزو پروتئینی پلاسما افزایش می یابد لذا گلبول های قرمز تمایل دارند بر روی یکدیگر انباشته شوند و بنابراین افزایش وزن پیدا می کنند به طوری که خیلی سریعتر رسوب می کنند. بنابراین در این بیماری ها ESR افزایش می یابد. ESR می تواند در پیگیری میزان پاسخ دهی به درمان بیماری های التهابی اتوایمیون به کار رود.

به طور کلی هر چه بیماری شدت یابد ESR افزایش یافته و هر چه سیر بیماری رو به بهبود برود ESR کاهش می یابد. ایبوپروفن می تواند سطح ESR را کاهش دهد. همان گونه که نتایج نشان می دهد سطح ESR در گروه ۲ نسبت به گروه ۱ در روز ۲۱ افزایش معنی داری داشته که نشان دهنده بروز بیماری اتوایمیون و افزایش پروتئین های پلاسما در گروه کنترل آرتریتی است. سطح ESR در گروه های ۳، ۴ و ۵ نسبت به گروه ۲ در روز ۲۱ کاهش معنی داری داشته است، که دلیل آن کاهش روند التهاب و احتمالاً کاهش سطح پروتئین پلاسما توسط مواد موثره گیاه مانگرو از جمله استروئید ها و فلاونوئید ها است.

همچنین نتایج نشان داده است که قطر مفصل مچ پا در روز ۴ در گروه های ۲، ۳، ۴ و ۵ نسبت به گروه ۱ به طور معنی داری افزایش یافته است. این افزایش معنی دار در قطر مفصل نشان دهنده ایجاد التهاب و تورم منتج از آن در ناحیه مفاصل است.

تورم مربوط به احتباس مایع، هیپرتروفی سینوویوم و ضخیم شدن کپسول مفصلی می باشد (۱۷). در روز ۸ دامنه تغییرات قطر مفصل در گروه ۳ کاهش قابل ملاحظه ای نسبت به گروه ۲ داشته

است. تمامی نتایج ذکر شده نشان دهنده کاهش قابل قبول التهاب در مدل حیوانی آرتریت روماتوئید توسط عصاره گیاه *Avicennia marina* است و این طور به نظر می رسد که عصاره این گیاه با مکانیسم های احتمالی شرح داده شده می تواند التهاب را در بیماری آرتریت روماتوئید تا حد مطلوبی کاهش دهد.

نتایج اندیس آرتریت نیز دلالت بر کاهش التهاب توسط عصاره دارد. طبق نتایج به دست آمده در روز ۸، ۱۵ و ۲۱ اندیس آرتریت گروه های ۳، ۴ و ۵ نسبت به گروه ۲ کاهش معنی داری داشته است البته در روز ۲۱ گروه ۴ کاهش بیشتر و معنی داری را نشان می دهد.

نتیجه گیری

بطور کلی نتیجه گیری می شود که عصاره برگ گیاه حرا حاوی ترکیباتی با خواص ضد التهابی قابل ملاحظه ای بر روی موش های صحرایی مورد مطالعه می باشد و در ادامه لازم است که مطالعات وسیع تر و دامنه داری انجام شود تا قطعیت این مطلب، اثرات جانبی و فرمولاسیون دقیق و ترکیبات موثره آن جهت دستیابی به بیشترین میزان فراهمی زیستی مورد ارزیابی قرار گیرد و نهایتاً این عصاره را به عنوان یک داروی ضد التهابی جدید به دنیای پزشکی و روماتولوژی معرفی نمود. برخی پیشنهادات در این زمینه عبارتند از:

۱. شناسایی و جداسازی ترکیبات موثر عصاره گیاه حرا در درمان آرتریت روماتوئید
۲. بررسی مکانیسم مولکولی اثر عصاره هیدروالکلی حرا بر سایر فرایندهای درگیر در آرتریت روماتوئید

است به این معنی که ایوپروفن در این مدت توانسته است تا حدی اثر ضد التهابی خود را بروز دهد. ایوپروفن موجب مهار مهاجرت گویچه های سفید چند هسته ای و ماکروفاژها به محل التهاب شده و نیز از آزاد شدن لیزوزوم ها جلوگیری می کند. در گروه ۴ نیز نسبت به گروه ۲ کاهش قابل توجهی داشته است ولی این کاهش معنی دار نمی باشد. تغییرات قطر مفصل در روز ۱۵ در گروه های ۳، ۴ و ۵ نسبت به گروه ۲ کاهش معنی دار داشته است به این معنی که عصاره توانسته در این مدت در موش های صحرایی اثر ضد التهابی خود را بگذارد.

با وجود اینکه در گروه های ۳، ۴ و ۵ نسبت به گروه ۲ کاهش در قطر مفصل مشاهده شد ولی قطر مفصل در این گروه ها نسبت به گروه ۱ تا حدودی افزایش را نشان می دهد که این افزایش در گروه ۵ معنی دار است و این به آن معناست که دارو و دوز پایین عصاره توانسته اند التهاب را تا حد معنی داری کاهش دهند ولی نتوانسته اند التهاب ایجاد شده را به حد نرمال برسانند. نتایج نشان می دهد که روند تغییرات قطر مفصل در روز ۲۱ در گروه های آزمایشی همانند روز ۱۵ است و این نشان می دهد که عصاره توانسته التهاب را تا نزدیک حد نرمال کاهش دهد.

نتایج اندیس آرتریت نیز مدرکی دال بر کاهش التهاب توسط عصاره است. طبق نتایج به دست آمده در روز ۴ اندیس آرتریت در همه گروه ها نسبت به گروه ۱ بطور معنی داری بیشتر بود. در روز ۸ اندیس آرتریت در گروه ۳، ۴ و ۵ نسبت به گروه ۲ کاهش معنی دار داشته که برای گروه ۳ این اختلاف کمتر می باشد.

در روز ۱۵ اندیس آرتریت برای گروه ۳، ۴ و ۵ نسبت به گروه ۲ کاهش بیشتر و معنی داری را نشان داد و نتایج در روز ۲۱ نیز همانند روز ۱۵ مشاهده شد. قرمزی به علت گشاد شدن عروق، افزایش خونسرانی و ادم به علت نشت پلاسمایی در یک ناحیه

References

1. Boers, M. Rheumatoid arthritis: Treatment of early arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; **27**: 405-415.
2. Tajbakhsh S, Mahmoodpour M, Haghighi M. The antibacterial effect of mangrove leaf (*Avicennia marina*) extract on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas Aeruginosa*. *South Med J* 1995; **1**: 1-7 (Persian).
3. Said W, Ehsan N. Morphological and molecular evidences among four heteroforms of *Avicennia marina* (Forssk) Vierh. *Amr J Sci* 2010; **6**(11): 843-850.
4. Sumithra M, Vijay Kumar J, Sagar Kancharana V. Influence of methanolic extract of *Avicennia officinalis* leaves on acute, sub-acute and chronic inflammatory models. *Int J PharmTech Res* 2011; **3**(2): 763-768.
5. Bandaranayake W. Bioactivities, bioactive compounds and chemical constituents of mangrove plants. *Wetland Ecol Manage* 2002; **10**: 421-452.
6. Cai X, Zhou H, Wong Y, Xie Y, Liu Z. Suppressing effects of QFGJS, a preparation from an anti-arthritis herbal formula, on rat experimental adjuvant-induced arthritic. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; **337**: 586-594.
7. Ratheesh M, Shyni G, Helen A. Methanolic extract of *Ruta graveolens* L. inhibits inflammation and oxidative stress in adjuvant induced model of arthritis in rats. *Inflammopharmacology* 2009; **17**: 100-105.
8. Bansod M, Kagathara V, Pujari R, Patel V, Ardeshta H. Therapeutic effect of a poly-herbal preparation on adjuvant induced arthritis in wistar rats. *Int J pharmaceutics sci* 2011; **3**(2): 186-192.
9. Enna S, Williams M, Ferkany J, Kenakin T. Models of inflammation: Adjuvant-Induced Arthritis in the Rats: Current Protocols in Pharmacology. *J Ethnopharmacol* 2003; **89**: 139-141.
10. Kobelt G, Jonsson J, Lindgren P, Young A, and Eberhardt K. Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 2002; **46**: 2310-2319.

11. Geetha T, Varalakshmi P. Anticomplement activity of triterpenes from *crataeva nurvala* stem bark in adjuvant arthritis in rat. *Gen Pharmacol* 1999; **32**(4): 495-497.
12. Toivonen M, Tokola O, Vappatalo H. Rat adjuvant arthritis as a model to test potential antirheumatic agents. *Clin Pharmacol* 1982; **4**(6): 359-363.
13. Schopf LR, Anderson K, Jaffe BD. Disease initiation and pathogenesis. In: Stevenson, CS, Marshall LA, and Douglas DW. *Rat models of arthritis: Similarities, differences, Advantages and disadvantages in the identification of novel therapeutics*. USA, Cambridge, 2006; PP: 1-34.
14. Grubb B, Iggo A, Birrell G, Mc Queen D. Effects of paracetamol and aspirin on neural activity of joint mechanonociceptors in adjuvant arthritis. *Br J Pharmacology* 1991; **104**: 178-182.
15. Singh S, Majumdar D. Effect of fixed oil of *Ocimum sanctum* against experimentally induced arthritis and joint edema in laboratory animals. *Int J Pharmacol* 1996; **34**(3): 218-222.
16. Thirunavukkarasu P, Ramanathan T, Ramkumar L, Shanmugapriya R, Renugadevi G. The antioxidant and free radical scavenging effect of *Avicenna officinalis*. *J Med Plants Res* 2011; **5**(19): 4754-4758.
17. Rindfleish J, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physiscianc* 2005; **72**(6): 1037-1047.